

Foliumzuur voor aanstaande moeders

In november 1993 brachten de Gezondheidsraad en de Voedingsraad een gezamenlijk advies uit over foliumzuur-suppletie bij aanstaande moeders.¹ In een eerder advies had de Voedingsraad al aangegeven dat bij een verhoogd risico op neuraalbuisdefecten dat risico aanzienlijk verminderd kan worden met foliumzuur-suppletie. Nu was de vraag of ook de veel grotere groep van aanstaande moeders met een normaal risico baat zou kunnen hebben van extra foliumzuur. Dat bleek het geval. Het advies op korte termijn maatregelen te treffen werd overgenomen door de staatssecretaris van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur.

Via een circulaire stelde het Staatstoezicht op de Volksgezondheid de betrokken beroepsgroepen op de hoogte van de hoofdlijnen van het advies.² Pleidooien voor maatregelen waren al eerder vernomen uit kringen van onder andere klinisch genetici, gynaecologen en kinderartsen.³⁻⁵ Met name van huisartsenzijde kwam er ook kritiek op de beleidsoptie van foliumzuur-suppletie in tabletvorm.⁶ Die zou een veel geringer preventief effect hebben dan gesuggereerd, vrijwel zeker aanzienlijke negatieve effecten hebben, en bijkans onuitvoerbaar zijn. Er zou een overhaaste keuze voor 'medicatie' zijn gemaakt. In plaats daarvan zou verder nagedacht moeten worden over mogelijkheden om bepaalde voedingsmiddelen met foliumzuur te verrijken en/of te restaureren.

Open neuraalbuisdefecten (bijvoorbeeld anencefalie, spina bifida aperta) vormen een belangrijke categorie aangeboren afwijkingen, met bijzonder ernstige consequenties. Op grond van de Eurocat-registratie in Noord-Nederland wordt geschat dat zich jaarlijks 300 gevallen voordoen in Nederland (1,4 per 1000 geboren).³

In dit commentaar wordt ingegaan op de werkzaamheid en effectiviteit van foliumzuur, en de verschillende beleids-opties om de foliumzuurvoorziening te verbeteren.

Werkzaamheid

Al 30 jaar geleden werd vermoed dat voedingsgewoonten, in het bijzonder een tekort aan foliumzuur en andere vitaminen, een rol spelen bij het ontstaan van neuraalbuisdefecten. Het epidemiologische onderzoek op dit terrein was aanvankelijk gericht op vrouwen die al eerder een kind kregen met een neuraalbuisdefect. Het herhalingsrisico bleek in twee vroege interventie-studies aanzienlijk lager (60 respectievelijk 86 procent) bij periconceptioneel gebruik van alleen foliumzuur (dagdosis 4 mg) of van multivitaminenpreparaten met foliumzuur in een dagdosis van 0,36 mg.^{7,8} Op deze eerste studies kwam veel kritiek. Zo was het ene onderzoek niet gerandomiseerd, en omvatte het andere, dubbelblinde gerandomiseerde onderzoek slechts 111 vrouwen. Een grotere, dubbelblinde, gerandomiseerde studie met vier onderzoekarmen (alleen foliumzuur (4 mg), alleen andere vitaminen, beide, geen van

Van Veen WA. Foliumzuur voor aanstaande moeders [Commentaar]. Huisarts Wet 1994; 37(3): 90-3.

beide) gaf recent een belangrijke doorbraak.⁹ Foliumzuur reduceerde het herhalingsrisico van 3,5 procent tot 1,0 procent (risicoreductie 72 procent), terwijl de andere vitaminen geen significant preventief effect hadden. Het preventieve effect van foliumzuur bij volledige compliance werd berekend op 83 procent.

Daarnaast is onderzoek uitgevoerd bij vrouwen die niet eerder een kind met een neuraalbuisdefect kregen. Drie van de vier patiënt-controle onderzoeken wijzen duidelijk op een preventief effect.¹⁰⁻¹³ De risicoreductie liep uiteen van 60 tot 75 procent. De foliumzuur-suppletie bedroeg maximaal 0,8 mg per dag. Een prospectief cohort-onderzoek liet een risicoreductie van 72 procent zien: 10 kinderen met een neuraalbuisdefect bij 10.713 vrouwen die rond de conceptie een multivitaminenpreparaat gebruikten mét foliumzuur (dagdosis uiteenlopend van 0,1 tot 1,0 mg), respectievelijk 39 bij 11.944 vrouwen die rond de conceptie een multivitaminenpreparaat gebruikten zonder foliumzuur.¹⁴ Eind 1992 werden de resultaten van een dubbelblind gerandomiseerd onderzoek gepubliceerd.¹⁵ In de experimentele groep (n=2104), met foliumzuur in een dagdosis van 0,8 mg, traden geen neuraalbuisdefecten op, in de controlegroep (n=2052) zes gevallen.

Resultaten van interventie-onderzoek met voedingsmiddelen die verrijkt zijn met foliumzuur, zijn niet bekend. Wel is een duidelijk, omgekeerd verband vastgesteld tussen de geschatte foliumzuurinname via de natuurlijke voeding en het optreden van neuraalbuisdefecten. Zo werd in een Amerikaans onderzoek een 40 procent lager risico gevonden bij een niveau van tenminste 0,31 mg foliumzuur per dag, en in een Australisch onderzoek een 60 procent lager risico bij een foliumzuurinname van meer dan 0,35 mg per dag.^{13,11} Ter vergelijking moge dienen dat de gemiddelde foliumzuurinname in Nederland globaal geschat wordt op 0,25 à 0,26 mg voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd, en op 0,28 mg per dag voor zwangeren.¹

De hoge mate van consistentie van de onderzoeksresultaten en de grootte van de risico-reductie (een factor 3 à 4) rechtvaardigen de conclusie dat extra foliumzuur het risico op neuraalbuisdefecten aanzienlijk kan verminderen. Duidelijk blijkt ook dat niet alle gevallen voorkómen kunnen worden. Dat is in lijn met de veronderstelde multifactoriële etiologie van neuraalbuisdefecten. Een betrouwbare dosis-effectrelatie kan nog niet bepaald worden. Vooralsnog adviseren de Gezondheidsraad en Voedingsraad maatre-

gelen om een foliumzuurvoorziening van 0,4 mg per dag te waarborgen. Dat geldt voor de periode van tenminste vier weken voor de conceptie tot tenminste acht weken na de conceptie. Als bovengrens van de wenselijke foliumzuurinnname wordt vooralsnog een niveau van 1 mg gehanteerd. De voornaamste reden daarvoor is de mogelijkheid van het maskeren van een vitamine-B12-deficiëntie, die overigens vrijwel nooit zou voorkomen bij vrouwen in de fertile leeftijd.

Voor vrouwen die eerder een kind kregen met een neuraalbuisdefect, blijft vooralsnog het advies gehandhaafd om – onder medische begeleiding – een preparaat met 4 à 5 mg foliumzuur te gebruiken gedurende de zojuist vermelde periode rond de conceptie.¹

Beleidsopties

Om een dagelijkse foliumzuurvoorziening van 0,4 mg in de kritieke periode te kunnen bereiken, adviseren de Gezondheidsraad en Voedingsraad het gebruik te stimuleren van voedingsmiddelen die van nature rijk zijn aan foliumzuur, zoals groenten, fruit, volkorenprodukten en peulvruchten. Verder wordt geadviseerd met spoed een groep deskundigen te vormen die de mogelijkheden nagaat om met foliumzuur verrijkte voedingsmiddelen beschikbaar te stellen. Indien dat laatste niet binnen een aanvaardbare termijn te realiseren is, wordt geadviseerd dagelijks een voedingssupplement met 0,4 mg foliumzuur te gebruiken. Ook zouden de voorlichting en de evaluatie nader uitgewerkt moeten worden.¹

Alle beleidsopties hebben beperkingen. Een verhoging van de foliumzuurvoorziening via de voeding is wel wenselijk, maar op korte termijn moeilijk te realiseren. Blijkens een schatting van de foliumzuurinnname van vrouwen in de vruchtbare leeftijd bereikt vrijwel niemand het voor zwangeren geadviseerde niveau van 0,4 mg, ligt het gemiddelde niveau op 0,25 à 0,28 mg, en bedraagt de foliumzuurinnname in ongeveer 25 procent minder dan 0,1 mg per dag.¹ Dat weersprekt de suggestie dat de voeding 'spontaan' al voldoende foliumzuur is gaan bevatten.⁶ Zelfs met een voeding die is samengesteld volgens het Advies Richtlijnen goede voeding zou slechts een niveau van 0,33 mg bereikt worden.¹ Het is dus niet aannemelijk dat alleen voedingsadviezen toereikend zijn.

Het verrijken en/of restaureren van bepaalde voedingsmiddelen met foliumzuur kan een aanzienlijke verbetering geven.¹ Een nadeel is de spreiding in het gebruik van voedingsmiddelen (grote en kleine eters). Voorkomen moet worden dat de foliumzuurinnname boven 1 mg uitkomt, of juist een niveau van 0,4 mg niet bereikt. Ter vermijding van grote schommelingen zouden theoretisch het beste bepaalde basisvoedingsmiddelen, die door iedereen worden gebruikt, verrijkt kunnen worden. Daar-

mee zou ook de noodzaak omzeild kunnen worden van intensieve voorlichting om de doelgroep vóór de kritieke periode te bereiken. Tegen de geringste inspanning zou de theoretisch maximaal bereikbare gezondheidswinst gewaarborgd kunnen worden. De grote moeilijkheid is dat zo ook de rest van de bevolking 'verrijkt' zou worden. De vraag is vooral of daarvoor een voldoende politiek-maatschappelijk draagvlak gevonden kan worden.

Een alternatief is het verrijken van een duidelijk herkenbaar assortiment levensmiddelen voor vrouwen die zwanger willen of kunnen worden. Dit respecteert de keuzevrijheid, maar vereist wel weer de nodige voorlichting en acceptatie. Ook bij dit alternatief is er een ontheffing nodig van het verbod op het toevoegen van vitaminen aan levensmiddelen (artikel 10 Warenwetbesluit Bereiding en Behandeling).

Foliumzuursuppletie in tabletvorm is de enige direct beschikbare mogelijkheid. Sinds mei 1993 zijn tabletten met 0,5 mg foliumzuur zonder recept verkrijgbaar bij de apotheek.¹ Deze beleids optie is toegespitst op de doelgroep en de dosis past goed binnen de aanbevolen marges. Maar ook hier is het de vraag hoe de doelgroep tijdig, tenminste een maand voor de zwangerschap, bereikt en gemotiveerd kan worden om het advies te volgen. De ervaringen in het Verenigd Koninkrijk geven zonneklaar aan dat dat niet lukt zonder actieve voorlichting.¹⁶ Ervaringen met publieksvoorlichting zijn er op dit terrein nog niet. Duidelijk is wel dat de resultaten mede bepaald worden door de kennis en attitude van huisartsen. Daarom is het betreurenswaardig dat op voorhand gesteld wordt dat voorlichting geen haalbare kaart is.⁶

Een belangrijk argument voor die stelling is de suggestie dat de helft van de zwangerschappen niet gepland zou zijn. Dat zou inderdaad de maximaal bereikbare effectiviteit van foliumzuursuppletie halveren. Maar hier is sprake van een miskennis van de cruciale rol van de huisarts in Nederland bij de anticonceptie. Die heeft ertoe bijgedragen dat eind jaren '80 maar liefst 93 procent van de eerstgeborenen kinderen duidelijk gepland was.¹⁷ Het aantal tienerzwangerschappen is nergens zo laag als in Nederland. Bij slechts twee procent van alle geboorten is de moeder jonger dan 20 jaar. Het geboortecijfer onder vrouwen van 15-19 jaar is hier minstens 40 procent lager dan in andere Westeuropese landen, ruim vijf keer zo laag als in het Verenigd Koninkrijk, en zelfs 6-14 keer zo laag als in de Verenigde Staten.^{18 19}

De zin van preventie zou verder ondermijnd worden door de dalende prevalentie van neuraalbuisdefecten.⁶ Ook dat is niet het geval. Blijkens de Eurocat-registraties is in continentaal Europa de prevalentie overal stabiel. Dat geldt ook voor Noord-Nederland, waar de prevalentie het hoogste is.²⁰ Overigens geven de onderzoeksresultaten, gelet ook op het niveau van de foliumzuurvoorziening in

Nederland, nog ruime mogelijkheden tot belangrijke gezondheidswinst.

Terecht wordt ook gewezen op de potentiële nadelen van preventieadviezen.⁶ Hoe zwaar deze in de praktijk zullen wegen, valt op dit moment moeilijk te zeggen. Een mogelijke blokkade van de seksualiteitsbeleving, 'omdat er al weer iets is waarmee je rekening moet houden', lijkt mij een vergezocht argument. Het is een feit dat het geboortenregelend gedrag een hoge mate van perfectie heeft bereikt.¹⁷ Dat maakt het mogelijk om tijdig de nodige regelingen te treffen in verband met bijvoorbeeld werk, inkomen, oppas, crèche of woonruimte. Ik zie geen zwaarwegende redenen om aspirant-zwangeren zinvolle informatie over vermijdbare risico's op aangeboren afwijkingen te onthouden. Een NHG-standaard preconceptionele adviezen zou hier ordenend kunnen werken, in aansluiting op bijvoorbeeld de voorlichtingsactiviteiten van de Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties (VSOP).

Een ander bezwaar is de verwachting dat ouders die ondanks voorzorgen een kind met een neuraalbusdefect krijgen, voor de rest van hun leven geplaagd zullen worden door schuldgevoelens, omdat iedereen weleens een foliumzuurpilletje vergeet.⁶ Het lijkt mij sterk overtrokken dat voor iedereen en voor altijd te verwachten. Op korte termijn kunnen zeker schuldgevoelens optreden bij ouders die een kind met een neuraalbusdefect hebben gekregen. Van groot belang hierbij zijn de opvang en uitleg door de directe hulpverleners, en de mogelijkheden die de klinisch-genetische centra bieden. Om valse verwachtingen en schuldgevoelens zoveel mogelijk te vermijden, dient ook al bij de algemene voorlichting te worden gewezen op het feit dat foliumzuurtabletten niet alle neuraalbusdefecten kan voorkomen, ook niet bij 100 procent compliantie.

Onvolledige compliantie zou in de hand gewerkt kunnen worden door de lange duur van foliumzuurtabletten. Het zou gemiddeld een half jaar duren alvorens een zwangerschap tot stand komt.⁶ Ook dat bezwaar lijkt te dik aangezet. Een recent onderzoek in Nijmegen liet zien dat een kinderswangerschap in de helft van de gevallen binnen drie maanden, en in 75 procent van de gevallen binnen zes maanden werd gerealiseerd.²¹ Overigens zullen vrouwen die in staat zijn jarenlang trouw de anticonceptiepil te gebruiken, ook wel in staat zijn een aantal maanden foliumzuurtabletten te gebruiken. En tenslotte is het nog maar de vraag of de compliantie hier even nauw luistert als bij de anticonceptiepil.

Beleidsniveaus en de huisarts

Wat heeft de huisarts hier nu mee te maken? Voor een heldere discussie lijkt het van belang een duidelijk onderscheid te maken tussen besluitvorming op landelijk ni-

veau, actie op praktijkniveau, en adviezen op individueel niveau.

Tot dusver ging het vooral om argumenten voor en tegen mogelijke beleidsopties op landelijk niveau. Nog niet duidelijk is welke keuze, of combinatie van keuzen, als beste voor Nederland uit de bus komt. Dat het wenselijk is dat er maatregelen komen, wordt door niemand aangevochten.

Dat laatste betekent nog niet direct een actieve rol van de huisarts op praktijkniveau. Van huisartsen kan niet zonder meer worden verwacht dat zij ongevraagd alle vrouwen uit de praktijk die zwanger willen of kunnen worden, gaan voorlichten.

De zaak ligt weer anders bij vragen in het individuele contact met patiënten. Er is alle aanleiding om vrouwen die zwanger willen worden en foliumzuurtabletten overwegen, positief te adviseren. Eventuele reserves dienen uiteraard gerespecteerd te worden.

Conclusie

Mogelijkheden tot primaire preventie van ernstige aangeboren afwijkingen doen zich niet vaak voor. Ongetwijfeld zal foliumzuurtabletten heel wat meer voeten in de aarde hebben dan bijvoorbeeld rubellavaccinatie. Bij preventie maatregelen wordt vrijwel nooit het maximaal bereikbare rendement gehaald. Dat is op zich geen argument tegen preventie. De discrepantie tussen werkzaamheid en effectiviteit kan het beste beperkt worden door de verschillende benaderingen die mogelijk zijn, verder nauwkeurig uit te werken en te beproeven, alvorens de strategie te bepalen. Een exclusieve keuze voor foliumzuurtabletten is op dit moment evenmin aan de orde als een verkettering bij voorbaat.

W.A. van Veen

Naschrift

Bij het ter perse gaan van dit commentaar verscheen nog een brief aan de redactie van het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* (1994; 138: 315-8) door Tj. Wiersma. Hierin worden dezelfde bezwaren – uitgebreider – aan de orde gesteld als eerder in *Medisch Contact*⁶ en in de Volkskrant van 6 december 1993.

- 1 Gezondheidsraad/Voedingsraad. Vervolgadvies inzake foliumzuurvoorziening in relatie tot neuraalbusdefecten. Den Haag: Voedingsraad, 1993.
- 2 Staatstoezicht op de Volksgezondheid. Preventie neuraalbusdefecten. Brief GHI/BaGZ/933031, dd. 19 november 1993.
- 3 Cornel MC, De Jong-Van den Berg LTW, Steegers-Theunissen RPM, Ten Kate LP. Foliumzuur voor alle fertiele vrouwen? *Ned Tijdschr Geneesk* 1993; 137: 1283-5.

- 4 Steegers-Theunissen RPM, Boers GHJ, Eskes TKAB. Preventie van afwijkingen van de neurale buis door middel van foliumzuur. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993; 137: 1294-7.
- 5 De Jonge GA. Foliumzuur bij kans op zwangerschap. *Med Contact* 1993; 48: 1097-9.
- 6 Thomas S, Wiersma T, Flikweert S. Foliumzuur bij kinderen: een onrijp preventieadvies. *Med Contact* 1993; 48: 1618.
- 7 Laurence KM, James N, Miller MH, et al. Double-blind randomised controlled trial of folate treatment before conception to prevent recurrence of neural-tube defects. *Br Med J* 1981; 282: 1509-11.
- 8 Smithells RW, Nevin NC, Seller MJ, et al. Further experience of vitamin supplementation for the prevention of neural tube defect recurrences. *Lancet* 1983; i: 1027-31.
- 9 MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991; 338: 131-7.
- 10 Mulinare J, Cordero JF, Erickson JD, Berry RJ. Periconceptional use of multivitamins and the occurrence of neural tube defects. *JAMA* 1988; 260: 3141-5.
- 11 Bower C, Stanley FJ. Dietary folate as a risk factor for neural-tube defects: evidence from a case-control study in Western Australia. *Med J Aust* 1989; 150: 613-9.
- 12 Mills JL, Rhoads GG, Simpson JL, et al. The absence of a relation between the periconceptional use of vitamins and neural-tube defects. *N Engl J Med* 1989; 321: 430-5.
- 13 Werler MM, Shapiro S, Mitchell AA. Periconceptional folic acid exposure and risk of occurrent neural tube defects. *JAMA* 1993; 269: 1257-61.
- 14 Milunsky A, Jick H, Jick SS, et al. Multivitamin/folic acid supplementation in early pregnancy reduces the prevalence of neural tube defects. *JAMA* 1989; 262: 2847-52.
- 15 Czeizel AE, Dudás I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamins supplementation. *N Engl J Med* 1992; 327: 1832-5.
- 16 Smith RB, Davies N, Davies J. Prevention of neural tube defects. *Lancet* 1994; 343: 123-4.
- 17 Vennix P. De pil en haar alternatieven; ervaringen van de Nederlandse vrouw met de pil en andere vormen van anticonceptie. Delft: Eburon, 1990 (NISSO studies nr. 6).
- 18 De Graaf A. In Nederland worden vrouwen laat moeder. *Mndstat bevolk (graag voluit)* (CBS) 1992; 40 (nr. 4): 16-8.
- 19 Anonymous. Teenage pregnancy and birth rates – United States, 1990. *MMWR* 1993; 42: 733-7.
- 20 Eurocat working group. Prevalence of neural tube defects in 20 regions of Europe and the impact of prenatal diagnosis, 1980-1986. *J Epidemiol Community Health* 1991; 45: 52-8.
- 21 Zielhuis GA, Langendam MW, Groenewoud JMM. Fecundabiliteit en beroep. Een explorerend epidemiologisch onderzoek. *Tijdschr Soc Gezondheidsz* 1994; 72: 9-15.

■